

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav biofyziky a informatiky,

Institute of Biophysics and Informatics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague



Ondřej Vácha

Analýza účinnosti a nežádoucích efektů radikální chemoradioterapie karcinomu anu.

The analysis of effectiveness and undesirable effects of radical chemoradiotherapy of anal cancer.

Bakalářská práce

Studijní obor: Zdravotnická technika

Vedoucí práce: Prim. MUDr. Pavel Vítek PhD.

Praha 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené informační zdroje.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

Praha 19.5.2011

.....

Identifikační záznam:

VÁCHA, Ondřej. Analýza účinnosti a nežádoucích efektů radikální chemoradioterapie karcinomu anu. (The analysis of effectiveness and undesirable effects of radical chemoradiotherapy of anal cancer). Praha, 2011, 56 s. 6 příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav radiační onkologie FN Na Bulovce, Vedoucí práce Vítek, Pavel

Abstrakt

Tématem bakalářské práce je analýza účinnosti a nežádoucích efektů radikální chemoradioterapie ca anu. Specifikem chemoradioterapie ca anu je vysoká protinádorová účinnost a současně závažné nežádoucí účinky, jejichž manifestace může finálně ovlivnit i parametr přežívání nemocných. Údaje 110 pacientů léčených v posledních 20 letech v Ústavu radiační onkologie FN Na Bulovce v Praze byly analyzovány pro stanovení vlivu techniky záření, chemoterapie a dalších proměnných na výsledky léčby.

Při používání chemoradiačního režimu (mitomycin +5-Fu a ozařování až 60Gy), práce potvrzuje vysokou úspěšnost z hlediska přežívání a relapsů choroby. Vyskytuje se ale také značná míra akutní a chronické toxicity. Právě proto se značně redukuje používání chemoterapie u starších pacientů. Avšak úspěšnost léčby z hlediska přežívání a relapsů choroby se u nich výrazně nemění. Věk pacientů jako neustále se měnící proměnná nemá velký vliv ať už na jejich přežívání tak na relaps jejich chorob. Složitější a pokročilejší metody ozařování IMRT značně zmenšily počet vedlejších efektů spojenými se standardními 2D a 3D konformními metodami.

Závěr: Vysoká toxicita standardní chemoradiace pro anální karcinom může být snížena, když se použije technologie ozařování IMRT. Nicméně u starších pacientů toxicita může být snížena i vyloučením chemoterapie a přesto se nezmění dobré výsledky léčby.

Klíčová slova:

Karcinom anu

Radiační onkologie

Chemoradioterapie

IMRT

3D-CRT

Abstract

The subject of presented bachelor thesis is an analysis of efficacy and side effects in chemoradiotherapy of anal canal cancer. High anticancer activity besides severe adverse effects are specific for anal canal cancer. Adverse effect may finally negatively influence even overall survival. The data of 110 patients treated within the last 20 years at the Institute of Radiation Oncology, University Hospital Na Bulovce, Prague were analyzed to determine an impact of radiation delivery technique, chemotherapy and other variables on treatment results. Common chemoradiation regimen of mitomycin + 5-FU and radiation up to 60 Gy was employed.

The single-institution data confirm high efficacy of standard treatment in terms of survival and relapse rate. There is a substantial rate of acute and delayed toxicity. Therefore there is a significant reduction of chemotherapy in elderly patients. However the survival and time to relapse data do not significantly differ in elderly patients. The age at diagnosis as a continuous variable does not significantly influence either survival or time to relapse. More advanced radiation delivery technique IMRT brings significantly less side effects compared to classic 2D and 3D conformal radiation therapy.

Conclusions: High toxicity of standard chemoradiation for anal canal cancer may be reduced if IMRT technology of radiation delivery is employed. However in elderly patients toxicity may be reduced also by chemotherapy exclusion since good treatment results seem unchanged.

Keywords:

Anal cancer

Radiation oncology

Chemoradiotherapy

IMRT

3D-CRT

Děkuji panu primáři Pavlu Vítkovi za odborné vedení práce a za ochotný a trpělivý přístup při poskytování rad.

Obsah

1.	RADIOTERAPIE	9
1.1	ROZDĚLENÍ RADIOTERAPIE PODLE CÍLŮ LÉČBY	9
1.2	ROZDĚLENÍ RADIOTERAPIE PODLE METOD ZÁŘENÍ	10
1.2.1	ZEVNÍ RADIOTERAPIE	10
1.2.2	BRACHYRADIOTERAPIE	12
1.3	ROZDĚLENÍ RADIOTERAPIE PODLE OZAŘOVACÍ TECHNIKY	13
1.4	ROZDĚLENÍ RADIOTERAPIE PODLE ZDROJŮ ZÁŘENÍ	13
1.4.1	GENERÁTORY ZÁŘENÍ	13
1.4.2	RADIONUKLIDOVÉ OZAŘOVAČE	15
2.	OBEČNÝ ALGORITMUS LÉČBY ZEVNÍ RADIOTERAPIE	16
2.1	FIXACE, SIMULÁTOR, PLÁNOVACÍ SYSTÉM, VERIFIKAČNÍ SYSTÉM	16
2.2	PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE KARCINOMU ANU	17
2.3	FRAKCIONACE	18
3.	ÚVOD DO KONKRÉTNÍ PROBLEMATIKY	19
3.1	ANATOMIE ANU	19
3.2	KARCINOM ANU	19
3.3	DIAGNOSTIKA	20
3.4	TNM KLASIFIKACE	21
4.	LÉČEBNÁ STRATEGIE KARCINOMU ANU	23
4.1	CHIRURGICKÁ LÉČBA	23
4.2	CHEMORADIOTERAPIE	24
4.2.1	CHEMOTERAPIE	24
4.2.2	RADIOTERAPIE	24
4.3	SOUHRN LÉČEBNÉ STRATEGIE PODLE STÁDIÍ TNM KLASIFIKACE	25
5.	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE	27
5.1	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE	27
6.	METODIKA	29
6.1	REŽIMY LÉČBY	29
6.1.1	REŽIMY KONKOMITANTNÍ CHEMOTERAPIE	29
6.1.2	REŽIMY OZAŘOVÁNÍ	29
6.1.2.1	KLINICKÝ CÍLOVÝ OBJEM (CTV):	29
6.1.2.2	PLÁNOVACÍ CÍLOVÝ OBJEM (PTV):	29

6.1.2.3	REŽIM 3D-CRT (POPŘÍPADĚ 2D-CRT)	30
6.1.2.4	REŽIM IMRT S BĚŽNOU FRAKCIONACÍ.....	30
6.1.2.5	REŽIM IMRT SIB	30
6.2	DESKRIPTIVNÍ STATISTIKA	30
6.3	POUŽITÉ STATISTICKÉ METODY	32
7.	VÝSLEDKY.....	33
7.1	KŘIVKA PŘEŽÍVÁNÍ	33
7.2	FOLLOW UP	34
7.3	KŘIVKA DOBY DO RELAPSU	34
7.4	PŘEŽÍVÁNÍ V ZÁVISLOSTI NA VĚKU	35
7.5	DOBA DO RELAPSU V ZÁVISLOSTI NA VĚKU.....	36
7.6	VĚK VERSUS DOBA DO RELAPSU	37
7.7	VĚK JAKO KOVARIÁT PŘEŽITÍ.....	38
7.8	POROVNÁNÍ VĚKU, DOSAŽENÍ KOMPLETNÍ REGRESE A INDIKACE CHEMOTERAPIE	39
7.9	POROVNÁNÍ VĚKU, TOXICITY A INDIKACE CHEMOTERAPIE	40
7.10	SROVNÁNÍ AKUTNÍCH NEŽÁDOUCÍCH EFEKTŮ 3D-CRT VERSUS IMRT	41
7.10.1	FREKVENCE AKUTNÍCH NÚ IMRT.....	41
7.10.2	FREKVENCE AKUTNÍCH NÚ OSTATNÍ TECHNIKY.....	41
7.10.3	POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ AKUTNÍ TOXICITY KONTINGENČNÍ TABULKOU A CHI KVADRÁTOVÝM TESTEM:.....	42
8.	DISKUSE	43
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A PRAMENŮ:	45
	SEZNAM ZKRATEK	47
	SEZNAM TABULEK	48
	SEZNAM GRAFŮ	49
	SEZNAM OBRÁZKŮ	50
	PŘÍLOHA	51

1. Radioterapie

Radioterapii můžeme rozdělit hned z několika hledisek. Jedno z prvních dělení je podle zamýšleného cílového efektu léčby: na kurativní, adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní radioterapii. Další dělení je dle polohy zdroje záření na brachyradioterapii a zevní radioterapii (teleterapii). Podle techniky ozařování můžeme radioterapii rozdělit do dvou skupin: na statické a dynamické ozařovací techniky. Posledním rozdělovacím faktorem jsou zdroje záření v radioterapii.

1.1 Rozdělení radioterapie podle cílů léčby

Kurativní (radikální) radioterapie, která si klade za cíl kompletní regresi nádoru a vyléčení pacienta. K tomu se používá maximální potřebná dávka záření (40-60 Gy). V některých případech se zevní radioterapie kombinuje s brachyradioterapií. U karcinomu anu se uplatňuje místo mutilující abdominoperineální resekce kurativní radioterapie, díky níž se většinou zachovává funkce svěrače.

Adjuvantní (zajišťovací) radioterapie má za cíl eradikaci předpokládané zbytkové mikroskopické choroby. Snižuje tak riziko lokální nebo regionální recidivy onemocnění. Její nejčastější indikace je po chirurgických zákrocích. A to i v případě resekce podle Milese. Dávky, které se k tomuto výkonu používají, jsou obvykle nižší než u radikální radioterapie. Tato terapie může zlepšit celkovou dobu přežití.

Neoadjuvantní radioterapie se provádí před hlavním léčebným výkonem, většinou před operací – předoperační radioterapie. Jejím cílem je zmenšení nádoru a dosažení tak operability nádoru, který byl původně rozsáhlý a inoperabilní. Dál se používá k snížení rozsahu operačního výkonu. Tímto výkonem se zároveň snižuje riziko diseminace v operované oblasti. Často se kombinuje s chemoterapií. Touto konkomitantní léčbou je snížen výskyt vzdálených diseminací. Klinické studie prokázaly přínos výkonu u lokálně pokročilého karcinomu rekta. Nevýhodou je znalost pouze klinického stagingu. Tím se zvyšuje riziko tzv. overtreatmentu.

Paliativní terapii můžeme rozdělit na terapii s dlouhodobým záměrem a terapii se záměrem krátkodobým. Cílem paliativní radioterapie s dlouhodobým záměrem je prodloužit pacientovi život. K tomu se aplikují vyšší dávky se standardní frakcionací nebo vyšší dávky o několika málo frakcích (např. 5 frakcí s dávkou 4 Gy). Poměrně běžně se užívá jednorázového ozáření s vysokou dávkou (6-8 Gy). K odstranění nebo alespoň zmírnění symptomů se indikuje paliativní radioterapie s krátkodobým

záměrem. Nejčastější využití je u metastáz ve skeletu, uzlinách nebo mozku. Urgentně se provádí u syndromu míšní komprese. Paliativní ozařování se zvažuje individuálně.

Na okraj se ještě zmíním o nenádorové radioterapii, jejímž cílem je přinést úlevu od symptomů nenádorového onemocnění, popřípadě zachovat stávající funkci postiženého orgánu. Nejčastější využití této terapie je u bolestivých degenerativních onemocnění kostního aparátu, další využití je např. v oftalmologii nebo urologii. [1]

1.2 Rozdělení radioterapie podle metod záření

Podle vzájemné polohy pacienta a zdroje záření můžeme radioterapii rozdělit na zevní radioterapii a na brachyterapii. Zevní radioterapii ještě rozdělujeme do několika metod.

1.2.1 Zevní radioterapie

3D-konformní radioterapie (3D-CRT) je dnes standardní léčebnou metodou. Ozařovaný objem je možné trojrozměrně přizpůsobit nepravidelnému cílovému objemu. Lze tak zářit s výrazně menším lemem a tudíž s nižší zátěží na zdravé tkáně. Díky tomu je možné do cílového objemu přivést vyšší dávku. Jelikož se plán provádí trojrozměrně, je nutné využít 3D vyšetřovací metody. Jedná se o metody běžně dostupné, jako počítačová tomografie nebo magnetická rezonance. Dříve se používala konvenční radioterapie (2D-CRT), ovšem výsledky trojrozměrné konformní radioterapie jsou výrazně lepší.

IMRT radioterapie (Intensity Modulated Radiation Therapy) je velice přesná konformní metoda. Umožňuje ozařování geometricky složitějších tvarů a zároveň více šetří okolní zdravé tkáně. Hojně se využívá, pokud jsou poblíž cílového objemu nějaké kritické struktury nebo má konkávní tvar. V podstatě se jedná o vylepšenou formu 3D-CRT. Ta upravuje intenzitu svazku záření, který je přizpůsoben tvaru cílového objemu. Poměrně často se ozařuje s rozdílným složením dávky (nehomogenní distribuce). Toho využívá SIB (simultánní integrovaný boost). Do oblasti nádoru přivede vyšší dávku, než do oblasti s předpokládanými mikroskopickými diseminacemi. *Obr. č. 1: IMRT.*

V učebních textech je příprava ozařovacího plánu popsána takto: „Je prováděno tzv. inverzní plánování. Lékař definuje požadované pokrytí dávkou pro plánovací cílový objem a kritické orgány a jejich prioritu. Plánovací systém pak stanovuje pro každý svazek rozložení intenzity tak, aby

prostorová distribuce dávky vyhovovala nebo se co nejvíc blížila distribuci požadované. Celý proces plánování (zejména zakreslení cílových struktur, výpočet, verifikace před zahájením léčby) i ozařování technikou IMRT je časově náročnější oproti 3D-CRT.“[1, str. 2]. IGRT (Image Guided Radiation Therapy) je metoda schopná ověřit pozici plánovaného cílového objemu a tím o částečně snížit zatížení zdravých tkání. K tomu jí slouží speciální 3D zobrazovací systém.

Stereotaktická radioterapie je další metoda zevní radioterapie. Funguje na bázi stereotaxe. Je nutné přesně lokalizovat cílový objem, to se provádí pomocí trojrozměrného koordinačního systému a zobrazovací metody (nejčastěji CT nebo MR). Charakteristický je spád dávky mimo cílový objem. Tak je možné aplikovat vysoké dávky záření, které se rozkládají do několika frakcí (5x5 Gy).

Tato metoda se využívá jak k léčbě intrakraniálních nádorů, tak k léčbě nádorů extrakraniálních. Zejména u intrakraniální aplikace je nutné pacienta fixovat. K tomu se používají stereotaktické masky nebo rámy. Nejčastěji jsou takto ozařovány malignity v centrálním nervovém systému a extrakraniálně pak nádory prostaty, páteře nebo jatrní metastázy.

Pokud se dávka nerozdělí, ale aplikuje se jednorázově (12-25 Gy) do oblasti s maximálním průměrem 3,5 cm, pak se jedná o stereotaktickou radiochirurgii. Touto metodou se napodobuje chirurgický výkon.

Mezi stereotaktické ozařovací přístroje, kterými v této době disponuje naše zdravotnictví, patří Leksellův gama nůž, X nůž a CyberKnife. Další poměrně novou metodou je TomoTherapy. Rozvíjí se též kombinace stereotaktické chirurgie s technikou IMRT.

4D-konformní radioterapie je metoda, která bere v potaz změny cílového objemu v reálném čase. Tyto změny bývají způsobeny fyziologickými pohyby orgánů v průběhu léčby. Ozáření se může provádět jen v určité fázi dýchacího cyklu, kdy je nejnížší pohyblivost nádoru. K plánování je nutné 4D CT.

Vývoj této oblasti medicíny směřuje k adaptivní radioterapii (ART). Metoda schopná jednotlivě posoudit a přizpůsobit změny v cílovém objemu v aktuálním čase. Dále umožňující ověřiv dodanou dávku do cílového objemu s dávkou plánovanou a popřípadě jí upravit v průběhu léčby. Nazývána řízená terapie (DGRT – Dose Guided Radiotherapy).

Do velkoobjemových a speciálních technik radioterapie patří celotělové ozáření (TBI – Total Body Irradiation). Tato terapie se provádí před transplantací krvetvorné tkáně. Při této systémové léčbě se individuálně vykrývají některé tkáně (plicní tkáň), jinak je ozařováno celé tělo. Dále se k velkoobjemovým metodám zařazuje tzv. elektronová sprcha (TSEI – Total Skin Electron beam Irradiation). Indikuje se u lymfomů kůže. Další techniky jsou EF (extended field) a IF (involved field)

radioterapie, intraoperační radioterapie (IORT) a protonová terapie, kde se jedná o korpuskulární záření urychlených protonů. [1]

1.2.2 Brachyradioterapie

Brachyterapie je ozařování na krátkou vzdálenost. Dá se definovat jako soustředění vysoké dávky v místě ozařování s prudkým poklesem do jeho okolí – platí, že intenzita záření klesá se čtvercem vzdálenosti. Oproti zevní radioterapii se tedy dá využít vyšší dávky v kratším čase. Poměrně často je tato metoda invazivní s nutným využitím anestezie. K tomuto výkonu je potřebný brachyradioterapeutický sál se speciálním vybavením.

Jako primární léčba je vhodná pro malé, ohraničené a dobře přístupné nádory. Naopak kontraindikací jsou velké nebo nepřístupné nádory a kritické struktury poblíž místa výkonu. Nejvíce bývá aplikována k dosycení dávky do oblasti onemocnění – tzv. boostu. K paliativním výkonům je vhodná z důvodu snížení nežádoucích efektů (stenóz, hemoragií).

Dle umístění zářiče v těle pacienta můžeme brachyradioterapii rozdělit do čtyř skupin. První je intrakavitární, kdy je aplikátor zaveden do místa tělní dutiny, odkud nádor vychází. Intraluminární aplikace je druhá skupina. Radionuklidový zářič je v tomto případě zaveden do lumen trubicového orgánu. Tato metoda se využívá i při angioplastice. V třetí, intersticiální je zdroj záření zaveden přímo do ložiska nádoru nebo jeho lůžka. Aplikují se v pravidelných geometrických intervalech s použitím vodících můstků. Aplikátory jsou kovové jehly nebo plastické katétry. Intersticiální metodu můžeme ještě rozdělit na dočasnou a permanentní, kdy jsou zdroje záření trvale ponechány v orgánu či tkáni. U dočasné se po ukončení výkonu odstraňují. Poslední skupinou je povrchová, ke které se používají speciální aplikátory formou muláže. Umísťují se na postiženou kůži či sliznici.

Brachyterapii můžeme ještě dělit podle radionuklidu aplikovaného do těla pacienta na otevřené zdroje (roztoky, suspenze) nebo uzavřené zdroje (pevné). Oba typy radionuklidu jsou do těla pacienta podány postupem, který se nazývá afterloading.

Zdroje které se k tomu využívají jsou: ^{192}Ir (poločas rozpadu 74 dní), ^{252}Cf (poločas rozpadu 2,5 roku), ^{168}Au (poločas rozpadu 2,7 dne), ^{125}I (poločas rozpadu 60 dní), ^{137}Cs , ^{145}Sm , ^{103}Pd . Historicky prvním používaným radionuklidem bylo ^{226}Ra (poločas rozpadu 1620), avšak při poruše pouzdra se uvolňoval toxický radon. [1], [2]

1.3 Rozdělení radioterapie podle ozařovací techniky

Statické ozařovací techniky se rozdělují podle počtu a uspořádání ozařovaných polí na techniku jednoho pole a na techniky více polí. Pod pojmem ozařovací pole se rozumí svazek ionizujícího záření, který dopadá na tělo pacienta. Použití jednoho pole je nejjednodušší technikou ozařování a používá se na kůži nebo podkoží. Ozařování pomocí více polí se používá pro hlouběji uložená ložiska. Používají se 2 pole konvergentní nebo protilehlá, 3 pole (technika T) a 4 pole, kde jsou dvě protilehlé dvojice konvergentní nebo vzájemně kolmé. Počet polí se zvyšuje díky zlepšujícím se plánovacím systémům.

Při dynamické technice se obvykle zdroj záření pohybuje kolem pacienta. Poměrně zřídka tomu je naopak. Díky tomu je dávka v okolních tkáních rozložena, čímž dochází ke snížení zátěže na zdravé tkáně, a v cílovém objemu naopak koncentrována. K tomuto výkonu se užívá technika mnoha polí. Plánování se provádí individuálně.

Skutečná dávka se v hloubce ozařovaného objemu stanovuje obtížně. K tomu se užívají fantomy naplněné látkami, které mají podobné absorpční vlastnosti jako lidské tělo (voda, parafín). [2]

1.4 Rozdělení radioterapie podle zdrojů záření

Radioterapie využívá různé druhy záření a jejich různá spektra. Je nutné definovat maximální dávku: jedná se o nejvyšší dávku v cílovém ozařovaném objemu. U tzv. měkkého (nízkoenergetického) záření je maximální dávka shodná s dávkou povrchovou. Avšak u vysokoenergetického záření se nalézá několik centimetrů pod povrchem. Vyskytuje se zde Build up efekt, který chrání kůži. Zdroje záření se dělí dle polohy zářiče na zdroje pro teleterapii (zevní) a zdroje pro brachyterapii. Ty však nejsou pro tuto práci zásadní, proto je zde uvedu jen na okraj.

Zdroje v zevní radioterapii se dělí na generátory záření a na radionuklidové ozařovače. Mezi generátory záření řadíme rentgenové ozařovače, urychlovače částic a urychlovače elektronů. Do poslední jmenované skupiny ozařovačů patří standardně používaný lineární urychlovač. [2]

1.4.1 Generátory záření

U rentgenového ozařovače je zdrojem rentgenka s generátorem vysokého napětí (10-300 kV), ta však vytváří příliš měkké záření (paprsky X) o nízké energii, takže se dnes používá převážně k povrchovým výkonům. Ozařování trvá několik minut. Aplikovaná dávka se musí přesně

monitorovat, k tomu slouží ploché ionizující komory. Na výstup z rentgenky se nasazují tubusy, které jsou vyměnitelné a slouží k tvarování léčebného svazku.

Urychlovače elektronů se rozdělují podle energie v generovaném svazku na nízkoenergetické, středně energetické a vysokoenergetické. Dále se dělí podle jejich principů na urychlovače s přímým, jednorázovým urychlením a na urychlovače s nepřímým, mnohonásobným urychlením, kam se řadí urychlovače lineární a kruhové (betatrony).

Lineární urychlovač získává elektrony termoemisí žhaveného vlákna a jejich svazek pak urychluje na lineární dráze. Dále se v urychlovací struktuře urychlí svazek elektronů pomocí elektromagnetického pole. Tím vznikne elektronový nebo fotonový terapeutický svazek záření. Lineární urychlovač musí konstrukčně obsahovat elektronové dělo pro generování elektronů. Dále musí zajistit produkci impulsů mikrovlnného signálu pro elektromagnetické pole v urychlovací struktuře, vytváření proudu urychlených elektronů a v neposlední řadě tvarování léčebného svazku.

Elektronové dělo tvoří žhavená wolframová katoda s příměsí barya a mřížka. Začátek urychlovací struktury slouží jako anoda. Při trvalém žhavení se z povrchu katody uvolňují elektrony, které přitahuje mřížka. Tak se dostanou na začátek urychlovací struktury, která je tvořena měděnou vakuovou trubicí. Ta je prstenci dělena na urychlovací dutiny, kam jsou ze vstupu elektrickým polem posouvány elektronové svazky. Stejným způsobem se dostanou až na konec urychlovací trubice a opouštějí ji jako úzký rovnoběžný svazek. Za pomoci soustavy cívek se svazek koncentruje a navádí do stáčecího magnetu. Ten vytváří energetický filtr tím, že svazek vodí po kruhové dráze o 90° nebo 270° . Díky tomu na výstupní okénko urychlovací struktury dopadají pouze elektrony s požadovanou energií.

Pokud se k terapii užívá přímo elektronový svazek, pak prochází rozptylovou fólií. Tím vzniká rozbíhavý svazek s téměř shodnou energií. Jeho velikost a tvar utváří kolimační systém s přídavnými tubusy.

Pokud urychlené elektrony necháme dopadat na měděný terčík, pak vzniká brzdné záření. Energeticky se vyrovná svazku urychlených elektronů. U moderních lineárních urychlovačů se používá mnoholistový kolimátor (multileaf collimator, vícelamelový kolimátor). *Obr. č. 2: Mnoholistový kolimátor.* Je tvořen až 160 lamelami, které polohuje počítač. Umožňuje realizaci nepravidelného a individuálního pole. Tento princip je základem IMRT techniky. Na zvýšení přesnosti se podílí i integrace zobrazovacích systémů do lineárních urychlovačů.

Urychlovače částic jsou cyklotron, synchrotron a synchrociklotron. Slouží k urychlení těžkých nabitých částic (protony a lehké ionty). K tomu se používají ionty helia, kyslíku, dusíku, uhlíku a neonu. „Hlavní rozdíl mezi interakčními procesy nenabitých a nabitých částic s látkovým prostředím

je v tom, že nenabitě částice podstoupí malá množství interakcí s velkou ztrátou energie, kdežto nabitě částice absolvují velká množství interakcí s malou ztrátou energie. Množství energie, které ztratí nabitá těžká částice při průchodu ozařovaným prostředím v důsledku srážek s elektrony je nepřímě úměrné čtverci její rychlosti a přímo úměrné čtverci jejího náboje. To způsobí, že maximální množství energie deponuje těžká nabitá částice až na konci své dráhy. Tak je závislost dávky na hloubce charakterizována úzkým Braggovým peakem.“ [2, str. 273]

Pro terapii musí být výstupní svazek z urychlovače upraven, ať už se jedná o svazek lehkých iontů nebo těžkých nabitých částic. Modifikuje se dosah částice, tvar svazku a závislost dávky na hloubce. Ozařovat můžeme v oblasti Braggova peaku nebo z oblasti plata před ním. Rozsah nádoru bývá v centimetrech, avšak síla ozařované tkáně v oblasti Braggova peaku je v řádech milimetrů. Proto se musí oblast Braggova peaku rozšířit na velikost ozařovaného objemu. K tomu se užívá několik svazků s rozdílným dosahem částic. K tomu slouží modulátor šířky Braggova peaku. [2]

1.4.2 Radionuklidové ozařovače

Z dříve užívaných radionuklidů – ^{226}Ra , ^{137}Cs , ^{60}Co , je dnes využívaný hlavně ^{60}Co . Neutronovou aktivací se získává ze stabilního izotopu ^{59}Co . Zdroj záření musí být neprodyšně zavřený ve dvojitém pouzdře, které vyhovuje mezinárodním standardním rozměrům a je z nerezové oceli. ^{60}Co je v tomto pouzdře uložen ve podobě drobných válečků (pelety) nebo ve formě penízků, které jsou na sebe naskládány. Jeho poločas rozpadu se uvádí 5,26 let.

V ozařovací hlavici umístěný zdroj je odstíněn olovem, popřípadě wolframem nebo ochuzeným uranem. Zdroj se z klidné, odstíněné polohy přesunuje do polohy pracovní, otevřené pouze na dobu ozařování. Tato činnost se liší v provedení. Buď se zdroj záření nehýbe a otevírá se jen clona nebo uzávěr. Nebo je zdroj mechanicky poháněn z jedné polohy do druhé nad výstupní otvor. U některých přístrojů se nachází i kombinace obou mechanismů. Je nutné zálohovat přesun zdroje zpět do klidové polohy, to hlavně z důvodů výpadku elektřiny nebo závady. K tomu se užívají záložní zdroje a akumulátory, pružiny a protizávaží a neposlední řadě by zde měla být klika pro manuální zasunutí zdroje.

Kolimační systém tvoří dva páry clon. Rameno je schopné rotovat kolem ozařovacího stolu s pacientem. Ozařovna musí být vybavena fixačními pomůckami a laserovým zaměřovacím systémem. Všechny laserové svazky se protínají v bodě, který se nazývá izocentrum. Spuštění ozařovače nelze provést před uzavřením dveří ozařovny. Radionuklidové ozařovače se dnes využívají hlavně pro nenádorovou a paliativní terapii. [2]

2. Obecný algoritmus léčby zevní radioterapie

Charakteristický postup lze všeobecně shrnout do několika na sebe navazujících bodů. Radioterapie začíná diagnostikou, pokračuje výběrem nejvhodnější léčebné strategie pro pacienta, popřípadě nejvhodnější metody záření. Dalším krokem je vymezení cílového objemu, k tomu se nejčastěji používá CT. Tomografické řezy se využijí k tvorbě virtuální 3D rekonstrukce pacienta, kde se vypočítává předpokládané rozložení dávky. Z těchto výpočtů se určuje nejvýhodnější vzájemná poloha pacienta a zdroje záření. Následně se na simulátoru modeluje budoucí ozáření s ověřením správnosti vzájemné polohy. Až potom se za dohledu odborného personálu pacient ozařuje. Správnost nastavení parametrů ozáření sleduje jak personál, tak tuto kontrolu provádí verifikační systém. [2]

2.1 Fixace, simulátor, plánovací systém, verifikační systém

Fixace je důležitým krokem k řádnému provedení léčby. Musí být stabilní, přesná a vždy dobře reprodukovatelná. Polohy a fixační pomůcky se liší podle lokalizace ozařované oblasti. Nejčastěji se používají umělohmotné pomůcky (masky, klíny, podložky). V některých případech se používají invazivní fixační prostředky nebo anestezie (zejména u dětí). *Obr. č. 3: Fixační pomůcky (vyrobené na míru pacientovi).*

Simulátor přesně napodobuje ozařovač pro zevní terapii. Dají se u něj nastavit parametry tak, aby odpovídali skutečnému ozařovači. Konstrukčně má totožný zaměřovací systém, kolimační systém i ozařovací stůl. Rozdíl je v cíli výkonu a zdroji záření, který je radioterapeutický. Simulátor využívá klasické rentgenky a rentgenové kazety pro skiografii nebo zesilovače pro skiaskopii.

Umístění pacienta i hlavičky simulátoru je stejné jako u skutečného terapeutického výkonu. Po docílení této polohy se provede skiaskopické ověření, zda tato vzájemná pozice opravdu odpovídá plánovaným požadavkům terapie.

Plánovací systém slouží k výpočtu předpokládané distribuce dávky v těle pacienta. Jedná se v podstatě o výkonnou grafickou stanici, v níž jsou nastaveny parametry ozařovače. Plánovač provede prostorovou rekonstrukci těla pacienta (včetně cílového objemu a všech vnitřních struktur, zejména těch kritických) z dostupných dat (tomografických řezů), která jsou přenesena z CT. Pro zpřesnění se někdy používá MR nebo PET.

Samotné vymezení ozařovacích polí a polohy zdroje má na starosti radiologický fyzik. Musí dbát na to, aby byla do cílového objemu dodána požadovaná dávka s co nejmenším poškozením okolní zdravé tkáně. Výsledkem je ozařovací plán – souhrn nastavených veličin ozařovače pro nejvhodnější ozáření (poloha stolu, sklon ramene, bloky). Fyzik většinou projektuje více variant, z které je vybrána ta neoptimálnější a podle ní je pak léčebná metoda prováděna. *Obr. č. 4: Ozařovací plán pro metodu 3D-CRT, Obr. č. 5: Ozařovací plán pro metodu IMRT.*

Verifikační systém slouží ke kontrole správnosti nastavení ozařování. Může být součástí softwaru ozařovače nebo je k němu externě doplněn. Verifikační systém neumožní ozařování, dokud nejsou v souladu aktuální hodnoty parametrů ozařovače s hodnotami v plánu. Tyto kontroly probíhají v určitých časových intervalech po celou dobu záření a korigují drobné odchylky.

Moderní systémy umožňují vytvoření verifikační sítě, která propojuje ozařovače, simulátory, plánovací systémy a ostatní přístroje radioterapeutického oddělení. Nedílnou součástí je komunikační kanál, kde se sdílejí informace o pacientovi a jeho léčbě.

Další funkcí verifikačního systému je archivace a porovnání obrazů. Obsahuje různé snímky z plánování a simulace (virtuální simulační snímek) a ty srovnává se skutečným průběhem léčby (verifikační snímek). Vyhodnocuje tak správnost radioterapie. Zařízení pro tvorbu verifikačních snímků se nazývá EPID (Electronic Portal Imaging Device). [1], [2]

2.2 Plánování radioterapie karcinomu anu

„Pacient je ozařován v poloze na zádech (supinační) s rukama složenýma na prsou, s pokrčenými a podloženými koleny, má plný močový měchýř. Nejsou-li v plánovacím objemu tříselné uzliny, je vhodnější poloha pronační – na břicho, jako prevence poškození kliček tenkého střeva v malé pánvi; v případě cíleného ozáření tříselných uzlin se volí poloha na zádech s rukama složenýma na prsou.“ [3, str. 148-149]

Plánování se provádí standardním způsobem – CT vyšetření, RTG simulátor a 3D plánovací konzole. Z techniky záření se nejčastěji využívá dvou protilehlých polí (AP/PA) nebo tři konvergentních polí (T technika, kdy je jedno pole zadopřední a dvě pole jsou laterolaterální). K nim se přidávají dvě elektronová pole do oblasti tříselných uzlin. Svazek záření se tvaruje pomocí vícelamelového kolimátoru nebo individuálních bloků.

Zdroj záření je lineární urychlovač, který terapii využívá brzdné záření (s energií 18 MeV). V některých případech se brzdné záření kombinuje s elektronovými svazky, to však záleží na hloubce tříselných uzlin.

Intersticiální brachyterapie se používá k dozáření reziduálního nálezu v oblasti anu. [3]

2.3 Frakcionace

Běžným postupem je celkovou dávku radioterapie rozdělovat do jednotlivých dávek (frakcí). Frakcionace vychází z dřívějších zkušeností a hlavně z radiobiologických modelů – nádorové tkáně mají nižší regenerační schopnost než zdravé buňky. Proto je nutné dát zdravým tkáním dostatečný čas na jejich regeneraci a reparaci.

Normofrakcionace je standardní rozdělení celkové dávky 60-70 Gy. Ozařuje se 5x týdně dávkou 1,8-2 Gy.

Hypofrakcionace je snížení počtu frakcí v týdnu (10x3 Gy, 16x2,5 Gy, 5x4 Gy). Celková dávka je nižší s vyššími dávkami jednotlivých frakcí. Používá se převážně k paliativní léčbě, neboť pacienta tolik nezatěžuje a účinky léčby mají rychlejší nástup. Avšak vede k nápadnějším pozdním účinkům než běžná kurativní léčba (např. normofracionací).

Hyperfrakcionace rozděluje celkovou dávku na více frakcí (2x denně 1,15 Gy, celková dávka 70 Gy). Obvykle 2-3 ozařování denně s minimální pauzou 6 hodin. Doba jednotlivých frakcí je shodná se standardní léčbou. Akutní toxicita zdravých tkání je vyšší, ale pozdní reakce jsou díky menším dávkám mírnější. Této metody se využívá hlavně u rychle rostoucích nádorů.

Speciálním případem je hyperfrakciovaná akcelerace, která rozděluje vyšší denní dávku na několik frakcí. Často se využívá u malobuněčného karcinomu plic (30x1,5 Gy 2x denně).

Při protražované radioterapii se prodlužuje celková doba ozáření. Dávka frakce bývá nižší (10x1 Gy). Používá se poměrně vzácně.

Akcelerovaná radioterapie naopak zkracuje dobu celkového ozáření. Celková doba léčby je stejná, ale dávka je vyšší. U této metody se vyskytuje vyšší toxicita. Proto se redukuje cílový objem i lem kolem něj. Nejčastější využití má u nemalobuněčného karcinomu plic (28x2,68 Gy) a karcinomu prsu (15x2,66 Gy).

Konkomitantní boost ozařuje dvakrát denně celkovou denní dávkou větší než 2 Gy. Avšak liší se provedením. V první frakci se ozařuje větší objem – tumor s regionální lymfatickou oblastí. Při druhé frakci se ozařuje menší objem – oblast tumoru.

Simultánní integrovaný boost (SIB) je speciálním druhem předchozí metody. Avšak obě frakce spojuje v jednu denní frakci. Tento princip je možné použít s technikou IMRT, kdy se dosáhne nehomogenního svazku, který dodá maximální dávku do objemu nádoru a zároveň ozáří oblast mikroskopického šíření. Využívá se u nádorů hlavy, krku prostaty a anu. [1]

3. Úvod do konkrétní problematiky

3.1 Anatomie anu

Anus (řitní otvor nebo řiť) je zevní vyústění canalis analis. *Obr. č. 6: Canalis analis po rozstřížení.* Tento úsek prochází svalovou hrází (diaphragma pelvis). Je dlouhý 2-4 cm a úzký. S druhým úsekem zvaným ampula recti tvoří konečnou část tlustého střeva - rectum.

Sliznice v análním kanálu je bledá s prosvítajícími žilami. Po celém jeho obvodu se rozprostírají podélné řasy (columnae anales). Vklusliny mezi dolními konci těchto řas se nazývají sinus anales a obsahují slizniční žlázy (glandulae anales), které produkují hlen. Slizniční řasy (valvulae anales) zakončují sinus anales.

Jednovrstevný cylindrický epitel se v průběhu análního kanálu postupně mění na mnohovrstevný cylindrický epitel a dále pak zřetelnou hranicí na mnohovrstevný dlaždicový epitel (bez rohovění). Tato hranice se jmenuje linea pectinata nebo také linea dentata. Je velmi důležitá pro anatomické dělení karcinomu anu. Dále pokračuje canalis analis úsekem, který se nazývá pecten analis, což je asi 15 mm široká sliznice s mnohovrstevným dlaždicovým nerohovějícím epitelem. Ten přechází nepravidelným předělem (linea anocutanea) na rohovějící kožní epitel a kaudálně se nachází typická kůže s chloupky a mazovými žlázami.

Svalovina je tvořena jak hladkou vnitřní, cirkulární, tak silnou zevní, longitudinální. Cirkulární hladká svalovina vytváří svěrač (musculus sphincter ani internus) v místě, které se nazývá zona haemorrhoidalis. Zevně od něho je svěrač (musculus sphincter ani externus), který ovládáme vůlí. Hladká svalovina je inervována sakrálním sympatikem a příčně pruhovaná ze sakrálního pleteně.

Kůže kolem anu je více pigmentovaná. Díky činnosti svěračů je stažená a složená do radiálních řas. Ty se v průběhu defekace vyrovnávají. V těsném okolí anu se nacházejí silnější chlupy a glandulae circumanales - potní žlázy rozestavěné do prstence kolem anu. Anální kanál je mediálně spojen s kostrčí pomocí vazivové destičky (ligamentum anococcygeum). Zde se upínají svaly zevního řitního svěrače. [4]

3.2 Karcinom anu

Tento nádor představuje 1-2% všech malignit gastrointestinálního traktu. Jeho incidence v České republice byla v r. 2008 u mužů 0,56 a u žen 0,85/100 000 obyvatel. Mortalita se udává u mužů 0,34 a u žen 0,37/100 000 obyvatel. [8], [9]

Většina nádorů se vyskytuje ve věku nad 50 let a častěji postihuje ženy, které však mají lepší prognózu než muži.

Karcinom anu anatomicky dělíme na karcinom análního okraje (kaudálně od linea dentata) a na karcinom análního kanálu (kraniálně od linea dentata).

Mezi významné etiologické faktory patří infekce herpetickými viry (HSV-2), papilomaviry (HPV-16,18) a viry HIV. Zvýšený výskyt byl zjištěn i u imunosuprimovaných nemocných po orgánové transplantaci. Dalšími rizikovými faktory jsou sdružená onemocnění karcinomu anu, jako např. anální fisury, fistuly, kondylomata akuminata, karcinom vulvy, karcinom děložního hrdla, atd. Riziko u pacientů také zvyšuje radioterapie na oblast pánve. U kuřáků vzrůstá až 8x. Anální styk je další významný faktor ovlivňující incidenci nádoru. „U žen byla nalezena signifikantní souvislost se zkušeností análního pohlavního styku do 30 let (nad 30 let nesignifikantní).“ [3, str. 145] U mužů s touto diagnózou uvádí anální styk v minulosti asi 15%. Snížení aktivity antionkogenu p53 může také pozitivně ovlivnit vznik karcinomu.

Histopatologicky převažuje spinocelulární karcinom (skvamózní karcinom). Vyskytuje se asi u 70% pacientů s touto diagnózou. Druhý nejčastější karcinom je kloakogenní (basaloid) s 20-25%. Dále jsou vzácné, ale velmi agresivní typy: adenokarcinom, bazaliom, melanom, malobuněčný karcinom. Vzácně se vyskytují Kaposiho sarkom a lymfom (u AIDS), nediferencovaný karcinom a karcinoid.

Prognóza závisí na klinickém stádiu v době diagnózy. U nádorů T1 a T2 se uvádí pětileté přežití u více než 80%. V případě zasažení regionálních mízních uzlin, je pětileté přežití 40%. Jsou-li uzliny negativní, pak mají 100% pětileté přežívání. Pokud jsou nádory málo diferencované, udává se více než 75%. Příznivější prognózu má karcinom análního okraje anokutánního přechodu a z histologického hlediska kloakogenní karcinom před karcinomem skvamózním. [3], [5]

3.3 Diagnostika

Klinické projevy u tohoto maligního onemocnění jsou podobné jako u benigních onemocnění anorekta (hemoroidy, anální fisury, anální fistuly atd.). Proto je stanovení diagnózy většinou opožděné. Mezi nejčastější symptomy patří krvácení z konečníku, anální dyskomfort, bolestivé ulcerace, inkontinence, úbytek na hmotnosti a pruritus. U pokročilejších nádorů pozorujeme bolestivé ulcerace a infiltraci do okolních tkání (vagina). Hematogenní diseminace je u tohoto nádoru poměrně ojedinělá. Nejčastěji metastazuje do jater (5-8%) a do plic (2-4%). Velice často anální karcinom metastazuje do regionálních mízních uzlin – vnitřních ilických, tříselných a perirektálních.

Primární se provádí vyšetření per rektum a gynekologické u žen. Anamnézu je nutné zaměřit na abusus – sexuální orientaci a zvyky, sociální prostředí.

Vyšetřovací metody: anoskopie, rektoskopie, transrektální ultrasonografie, ultrazvuk lymfatických uzlin, CT břicha a pánve nebo magnetická rezonance, RTG hrudníku.

Provádí se i biochemické a hematologické vyšetření. Nezbytně nutná je verifikace histologickým vyšetřením. Odběr vzorků je velmi bolestivý, proto se provádí pod celkovou anestezií. Odebírají se vždy vzorky z každé podezřelé oblasti anorekta. [3]

3.4 TNM klasifikace

Anatomické sublokalizace jsou: řiť, řitní kanál a kloakogenní zóna. Anální kanál sahá od rekta k perianální kůži a je vystlán sliznicí, která zahrnuje přechodný epitel s hranicí linea dentata. Diagnóza se musí histopatologicky ověřit. [6]

T – primární nádor

- TX primární nádor nelze hodnotit
- T0 bez známek primárního nádoru
- Tis karcinom in situ
- T1 nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
- T2 nádor větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
- T3 nádor větší než 5 cm v největším rozměru
- T4 nádor jakékoliv velikosti postihující okolní orgán(y), např. pochvu, uterus, močový měchýř (samotné poškození svalů sfinkteru se jako T4 neklasifikuje)

N – regionální mízní uzliny

- NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit
- N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
- N1 metastázy v perirektální(ch) mízní(ch) uzlině (uzlinách)
- N2 metastázy v jednostranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách
- N3 metastázy v perirektálních a inguinálních mízních uzlinách a/nebo v oboustranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách

Regionálními mízními uzlinami rozumíme mízní uzliny perirektální, vnitřní ilické a tříselné.

Pozn.: Histologické vyšetření z regionální perirektální lymfadenektomie standardně zahrnuje 12 a více uzlin a z inguinální lymfadenektomie zahrnuje 6 a více uzlin.

M – vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.

Rozdělení do stadií

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2,3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	T1-4	N2,3	M0
IV	T1-4	NX-3	M1

4. Léčebná strategie karcinomu anu

Nynější standardní léčba karcinomu anu je konkomitantní chemoradioterapie, díky vysoké radiosenzitivitě a chemosenzitivitě tohoto karcinomu. Randomizované studie, které se zabývaly porovnáváním chemoradioterapie se samotnou radioterapií, jednoznačně upřednostňují kombinovanou léčbu. V pětiletém sledování se udává 67% pacientů bez známek aktivity onemocnění a 64% pacientů bez kolostomie. Před jejím zavedením se karcinom anu léčil náročnou abdominoperineální amputací anorekta (resekcí dle Milese) s trvalou stomií. Pětileté přežívání po resekci dle Milese se udává u 40-75% v závislosti na klinickém stadiu onemocnění.

Histopatologie nádoru hraje velkou roli při výběru léčebné strategie. U spinocelulárních karcinomů anu je preferovaná chemoradioterapie. Nádory jiné histologie, zvláště adenokarcinom se ke karcinomu anu de facto nepočítají a léčí se dominantně chirurgicky v eventuální kombinaci s chemoradioterapií.

Důležitá je dispenzarizace, která má hned několik cílů. Včasné odhalení relapsů, případně duplicit, dále pak odhalení a léčba pozdních následků předchozí protinádorové léčby. [3]

4.1 Chirurgická léčba

V dnešní době se abdominoperineální resekce používá převážně jako záchranný výkon (salvage terapie). Provádí se při persistenci nádoru po konkomitantní chemoradioterapii, pokud po léčbě nedošlo ke kompletní regresi, dále u pacientů, u kterých je po léčbě nádor stacionární nebo progreduje. Provádí se též při metachronní recidivě. Také některé ne-spinocelulární karcinomy jsou indikovány k této léčbě. Jsou to anální adenokarcinomy, u kterých se spolu s resekci provádí předoperační či pooperační radioterapie, případně chemoterapie. Jde totiž o problematiku karcinomu rekta. Verukózní karcinomy často postihují svěrače a jsou spojovány s častými úpornými recidivami. Pro vzácně se vyskytující sarkomy se doporučuje tento radikální chirurgický zákrok nebo lokální excize s pooperační radioterapií.

Excize bývá upřednostňována pouze u velmi malých lézí karcinomu (1-2 cm), které neinfiltrují svěrač a jsou povrchové. Jedná se především o karcinomy „in situ“.

Bazocelulární karcinom análního okraje patří do skupiny nádorů kůže a bývá léčen širokou lokální excizí análního okraje. Pokud se vyskytují recidivy, pak se doporučují reexcize. Někdy se provádí radioterapie, která má za cíl zmenšení nádoru tak, aby mohla být provedena lokální excize a

pacient byl ušetřen abdominoperineální resekce. Melanom, pokud je včas diagnostikován, se indikuje k excizi. Stejně tak Bowenovy a Pagetovy choroby. [3]

4.2 Chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je dnes hlavní metodou terapie spinocelulárních karcinomů v oblasti anu stádia T2-T4. Asi u 80% pacientů zachovává přijatelnou funkci svěrače. Pětileté přežívání v závislosti na klinickém stádiu onemocnění se uvádí v rozmezí 32-90%. Pro přehlednost je rozdělena na chemoterapii a radioterapii. [3]

4.2.1 Chemoterapie

Z cytostatik se používá 5-fluorouracil, ke kterému se buď přidává mitomycin C nebo cisplatina (cDDP). Tyto kombinace zvyšují procento kompletních remisí. Použití 5-fluorouracilu se liší dávkou a jeho podáním. Buď bolusově nebo kontinuálně. Avšak účinek léčby se těmito změnami v podání příliš neovlivní. [3]

4.2.2 Radioterapie

U chemoradioterapie je klinický cílový objem (CTV) určen velikostí nádoru (GTV) a rizikovou oblastí jeho mikroskopického šíření. U nádorů análního kanálu je CTV dán velikostí nádoru s lemem 0,5-1 cm. Dále obsahuje uzlinové oblasti: inguinální, zevní a vnitřní ilické, perirektální, presakrální a společné ilické. U tumorů análního okraje je CTV stejné jakou nádorů análního kanálu. Liší se pouze tím, že nádory menší než 2 cm v průměru a nádory neinfiltující anální kanál nezahrnují do svého cílového objemu oblast inguinálních uzlin. Tedy pouze v případě, že tyto uzliny nejsou postiženy.

Frakcionace záření je standardní 5x týdně s dávkou 1,8 až 2 Gy. Celková dávka záření je určována velikostí nádoru. U nádorů T1 je dostačující 40-45 Gy. Pro nádory T3-T4 se doporučuje 55-60 Gy. Překračování dávky 60 Gy zvyšuje míru akutních a chronických nežádoucích účinků. A to bez výraznějšího zlepšení léčebného efektu. U nepostižených uzlin je dostačující 40 Gy, u postižených pak 60 Gy. Před použitím cíleného ozáření (boostu) se doporučuje nový odběr vzorku z léze k mikroskopickému vyšetření. Pokud je kožní reakce únosná, pak je radiobiologicky vhodnější kontinuální aplikování dávky. Kritické orgány jsou rektum, močový měchýř a tenké střevo.

V některých případech se k dozáření reziduálního nádoru po konkomitantní chemoradioterapii a zevní radioterapii používá intersticiální brachyradioterapie. Velikost dávky je 15-20 Gy. Tuto terapii používají jen některá pracoviště a dosud není prokázán lepší efekt před jinými metodami. Aplikuje se jednorovinná nebo dvourovinná punktura, případně kombinace s intraluminálním endoanálním aplikátorem. [3], [7]

4.3 Souhrn léčebné strategie podle stádií TNM klasifikace

Zde uvádím obecný souhrn léčebné strategie, který je citován z publikace Radiační onkologie v praxi. [7, str. 58-59]

Stádium 0 (Tis N0 M0)

- lokální excize s dostatečným resekcčním okrajem, v případě pozitivního okraje reexcize nebo radioterapie

Stádium I (T1 N0 M0)

- lokální excize u malých povrchových nádorů v perianální oblasti nebo v oblasti análního okraje
- chemoradioterapie
- radikální resekce v případě reziduálního nebo recidivujícího onemocnění po primární chemoradioterapii (CHT-RT)
- intersticiální brachyterapie k doozáření reziduálního nádoru po primární CHT-RT

Stádium II (T2,3 N0 M0)

- chemoradioterapie (CH-RT)
- radikální resekce v případě reziduálního nebo recidivujícího onemocnění po primární chemoradioterapii
- intersticiální brachyterapie k doozáření reziduálního nádoru po primární CHT-RT

Stádium IIIA (T1-3 N1 M0, T4 N0 M0)

- chemoradioterapie
- radikální resekce v případě reziduálního nebo recidivujícího onemocnění po primární chemoradioterapii

Stádium IIIB (T4 N1 M0, T1-4 N2,3 M0)

- chemoradioterapie s chirurgickou resekcí reziduálního onemocnění a jednostrannou nebo oboustrannou superficiální a hlubokou direkci inguinálních uzlin pro reziduální či recidivující tumor

Stádium IV (T1-4 NX-3 M1)

- paliativní chirurgický výkon
- paliativní chemoterapie nebo paliativní radioterapie
- individuální přístup

5. Nežádoucí účinky radioterapie

I přes zdokonalování techniky působí záření i na zdravé tkáně, na které působí více či méně toxicky. Podle rozsahu dělíme nežádoucí účinky na systémové a místní (lokální).

Systémové nežádoucí účinky vznikají při ozařování větších objemů. Častý výskyt je i u ozařování břicha. Projevují se jako únava, nevolnost, nechutenství, zvracení nebo psychické poruchy. Mezi objektivní účinky patří hematologická toxicita. Nejčastěji pak leukopenie, leukocyty jsou nejcitlivější na záření, trombocytopenie a anémie. Tyto příznaky se vyskytují i u akutní nemoci z ozáření. Jejich míra je závislá na dávce.

Lokální se vykytují v místě, kde byla provedena terapie. Záleží tedy na kritických orgánech i ostatních tkáních, které byly v ozařovaném objemu.

Nežádoucí účinky se hodnotí jako akutní (časné) a chronické (pozdní a velmi pozdní).

Akutní nežádoucí účinky se objevují od započnutí radioterapie do 3 měsíců od jejího ukončení. Jsou vratné, dají se vyléčit. Celková dávka a trvání jednotlivých frakcí má na nežádoucí efekty velký vliv, stejně tak komorbidita. Nejvíce se vyskytují u rychle proliferujících tkání (kožní epitel, sliznice, krvetvorný systém). Nejčastější účinky jsou dermatitida, alopecie, kolitida, cystitida a další.

Chronická toxicita se objevuje v řádu měsíců až let od ukončení terapie. Změny jsou ireversibilní. Vznikají náhle nebo postupně, někdy jim předchází výrazná akutní reakce. Nejvíce je jejich výskyt závislý na velikosti dávky jednotlivé frakce. Celková dávka ani doba je příliš neovlivňují. Nejvíce se vyskytují v pojivové tkáni, plicích, játrech, ledvinách, srdci, cévách, nervech a svaích. Tedy ve tkáních s nízkou proliferací. Nejčastější účinky jsou fibrotické změny kůže a podkoží, lymfedémy, atrofie pokožky, myelopatie, fibróza močového měchýře, nefropatie, osteoradionekróza, osteoporóza a další. [1]

5.1 Nežádoucí účinky konkomitantní chemoradioterapie

Ze systémových akutních nežádoucích účinků se vyskytuje hlavně hematologické nežádoucí účinky. Systémové nežádoucí efekty se též můžou objevit při extrémní lokální toxicitě (metabolický rozvrat při akutních průjmech, velké ozáření kostní dřeně). „U některých pacientů je pozorována extrémně vysoká senzitivita k 5-fluorouracilu, která je způsobena endogenním snížením aktivity dihydropyrimidin-dehydrogenázy (DPD), stanovený léčebný režim pak pro tyto pacienty může být

kritický. Vyhledávání těchto rizikových pacientů může umožnit stanovení aktivity DPD v periferních lymfocytech.“ [3, str. 149]

Lokální akutní toxicita se nejvíce projevuje na kůži a na gastrointestinálním traktu. Z GIT nejčastěji na tenkém střevu (průjmy, křečovitě bolesti), tlustém střevu a konečníku (akutní proktitida, tenesmy, výtoky). Kůže je nejvíce poškozená v místě jejích záhybů (třísla, intergluteální rýha a oblast genitálu). U 10-15% pacientů s ozařovanou pávní se vyskytují dysurické obtíže.

Akutní toxicitu výrazně zhoršuje konkomitantní chemoterapie.

Chronickou toxicitu můžeme dělit dle místa postižení. Na gastrointestinální nežádoucí účinky, kterými jsou chronické průjmy, chronická proktitida, zvýšená motilita střev, hemoragie, ulcerace, nekrózy, střevní obstrukce a v neposlední řadě inkontinence. Z kožních nežádoucích efektů se nejčastěji vyskytují atrofie a fibróza kůže, špatné lokální hojení, což může vést až ke vzniku vředů a nekros. V uropoetickém systému se objevují atrofie močového měchýře, cystitidy a inkontinence moči. Poměrně vzácně se vyskytují fraktury pánve, lumbosakrální neuropatie a osteoradionekrózy.

Bolesti v oblasti pánve pravděpodobně souvisí s postradiační fibrózou, která postihuje periferní nervy. Etiologie anální inkontinence je nejasná. Nejspíš vzniká kombinací předchozí infiltrací svěrače s následnými postradiačními změnami. Statistický výskyt je následující: anální insuficience (6,5%), střevní obstrukce (4,5%), chronické průjmy (3,4%), dysfunkce močového měchýře (2,2%), pánevní bolesti (2,2%) a píštěl (1,1%). [3]

6. Metodika

6.1 Režimy léčby

Režimy léčby jsou uvedeny zvlášť z toho důvodu, že všem pacientům nebyla indikována konkomitantní chemoterapie.

6.1.1 Režimy konkomitantní chemoterapie

Mitomycin C je podán v množství 10 mg/m^2 intravenózně inj. 1. den léčby.
5-fluorouracil je podáván kontinuální intravenózní infuzí 1000 mg/m^2 v 1-4. a 29-32. dni.
(Tzn. kontinuální infuze 5-FU je aplikována v 1. a 5. týdnu ozařování).

6.1.2 Režimy ozařování

Nejprve je nutné uvést CTV (klinický cílový objem) a PTV (plánovací cílový objem). Teprve pak je možné vypsát režimy jednotlivých metod.

6.1.2.1 Klinický cílový objem (CTV):

- CTV1 = pánevní lymfatika
 - kraniálně - L5/S1
 - kaudálně - po kaudální okraj tumoru
 - ventrálně - přední okraj zevních (a společných) ilických cév, femorálních cév (zahrnuje obě inguinální lymfatické oblasti)
 - dorzálně - přední okraj skeletu pánve (obratlových těl, sakra a kostrče)
 - laterálně - laterální ohraničení pánevních cév
- CTV2 = tumor + lem

6.1.2.2 Plánovací cílový objem (PTV):

- PTV1 = CTV1 + CTV2 + lemy pro IMRT pánve (kraniokaudálně 1,6cm, v ostatních směrech 0,6 cm)

- PTV2 = CTV2 + 0,5 cm
- PTV3 = PTV2 (pouze pro samostatnou RT bez CHT!)
- IMRT – SIB: PTV2 není podmnožinou PTV1 (vymazání části PTV1 zasahující do PTV2)

6.1.2.3 Režim 3D-CRT (popřípadě 2D-CRT)

Celková dávka do PTV1 je 44Gy s frakcionací 22 x 2Gy.

Celková dávka do PTV2 je 12-16Gy s frakcionací 6-8 x 2Gy.

6.1.2.4 Režim IMRT s běžnou frakcionací

Celková dávka do PTV1 je 44Gy s frakcionací 22 x 2Gy.

Celková dávka do PTV2 je 12-16Gy s frakcionací 6-8 x 2Gy.

6.1.2.5 Režim IMRT SIB

Dávka do PTV1 je 43,2 – 45Gy s frakcionací 25x 1,8Gy.

Dávka do PTV2 je 57,5 – 60,95Gy s frakcionací 25x 2,3Gy.

6.2 Deskriptivní statistika

Databáze obsahuje 109 pacientů, z toho 36 mužů a 73 žen. Pacientů ve věku nad 75 let je v této skupině 20.

Tab. č. 1: Typy diagnózy rozděleny podle výskytu

Typ diagnózy	Výskyt
C210	79
C211	15
C212	3
C218	15

Tab. č. 2: Výskyt jednotlivých stadií onemocnění

Stadia onemocnění	Výskyt
0	4
I	7
II	48
IIIA	15
IIIB	29
IV	2
neznámé	7

Radioterapie byla provedena u 109 pacientů. Převažuje 3D-CRT s počtem 97 pacientů. IMRT byl indikován ve 12 případech, z toho bylo 10 IMRT SIB.

Chemoterapie byla podána u 72 pacientů. Z toho 64 režimů mitomycinu C v kombinaci s 5-fluorouracilem a 8 jiných režimů. U 40 pacientů nebyla chemoterapie vůbec indikována.

Specifické pro karcinom anu je, že se parciální regrese spolu se stabilizací a progresí nádoru uvádí hromadně jako perzistence. Tato skupina je pak indikována k záchranné (salvage) terapii - resekce dle Milese. Dosažení léčebných efektů je rozloženo následovně.

Tab. č. 3: Rozložení léčebného efektu

Léčebný efekt	Počet pacientů
Kompletní regrese	76
Parciální regrese	8
Progrese	4
Perzistence	6
Ztraceno	4
Příliš brzy na hodnocení	12

Pokud nebudeme počítat skupinu ztracených a nově léčených (jedná se o 16 pacientů), pak hodnotíme zbylých 94 pacientů následovně:

Tab. č. 4: Rozložení léčebného efektu 2

Léčebný efekt	Počet pacientů	%
Kompletní regrese	76	81
Perzistence	18	19

Účinnost léčby vychází na vysokých 81%.

Z 94 léčených pacientů byla resekce dle Milese provedena u 10.

Průměrný věk v době diagnózy je 59,44 let.

6.3 Použité statistické metody

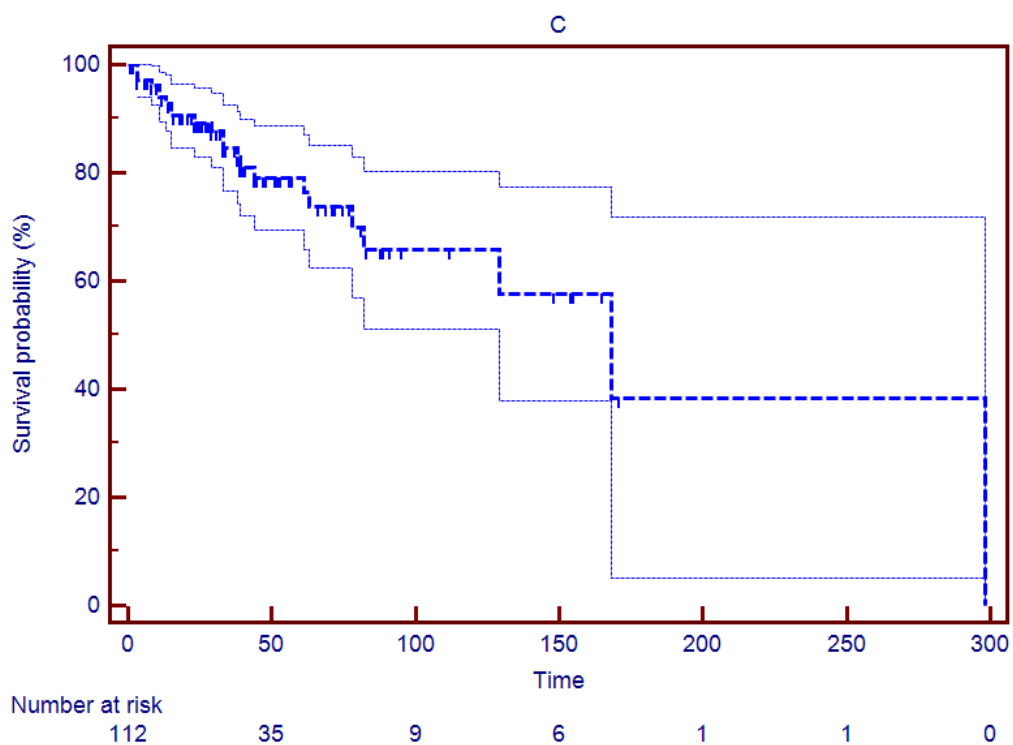
Křivka přežívání, křivka follow up a křivka doby do relapsu byla vytvořena Kaplan-Meierovou metodou. Dále byly tyto křivky porovnány diskriminační hladinou věku (75 let). Kategoriální hodnoty stupně toxicity u metodik IMRT versus ostatní (3DCRT, 2D RT) byly srovnány chi kvadrátovým testem. Dále byla použita Coxova regresní analýza a Welchův t-test pro srovnání při nesterjém rozložení (variaci) v souborech).

7. Výsledky

7.1 Křivka přežívání

Medián přežití je 14 let (168 měsíců)

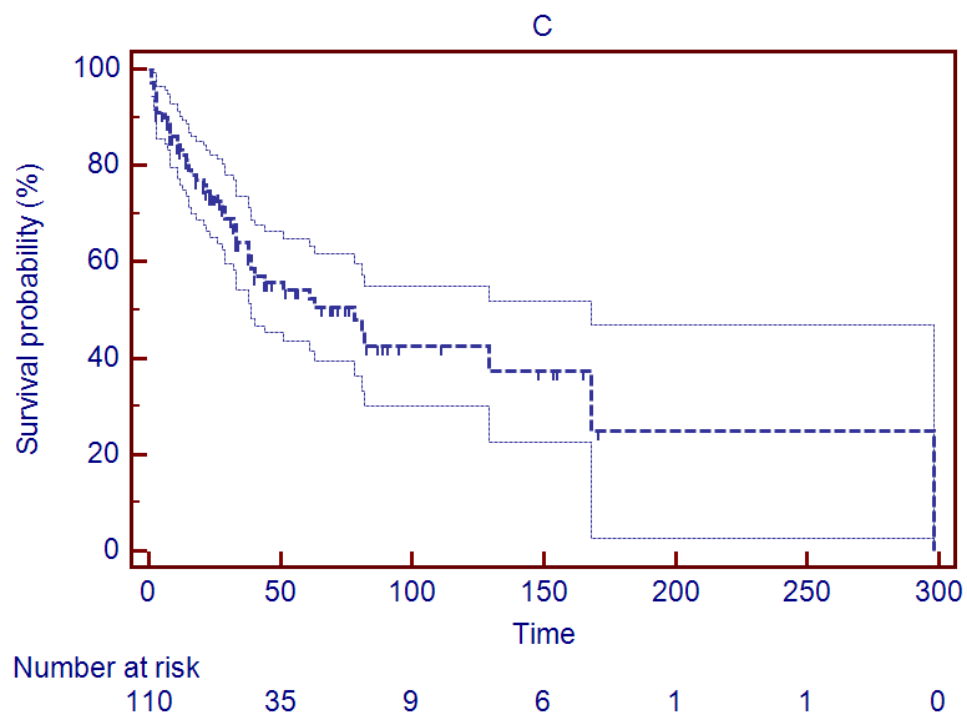
Graf č. 1: Křivka přežívání



7.2 Follow up

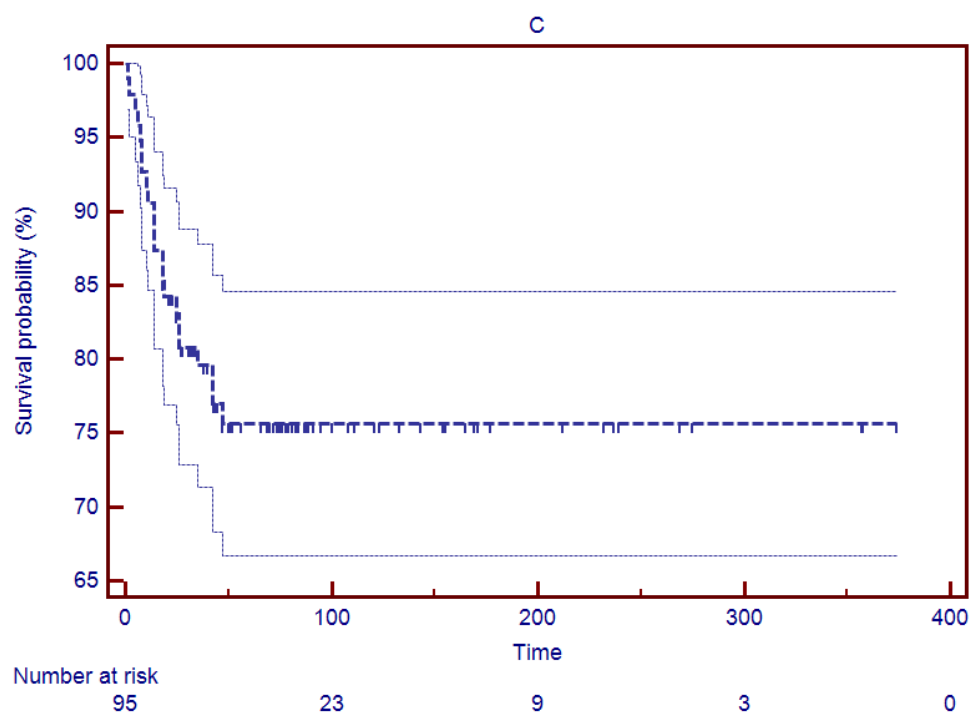
Medián je 6,5 roků (78 měsíců).

Graf č. 2: Follow up



7.3 Křivka doby do relapsu

Graf č. 3: Křivka doby do relapsu



7.4 Přežívání v závislosti na věku

Diskriminační hranice věku je 75 let.

Medián 1. skupiny (pod 75 let) je 10,75 let (129 měsíců).

Medián 2. skupiny (nad 75 let) je 14 let (168 měsíců).

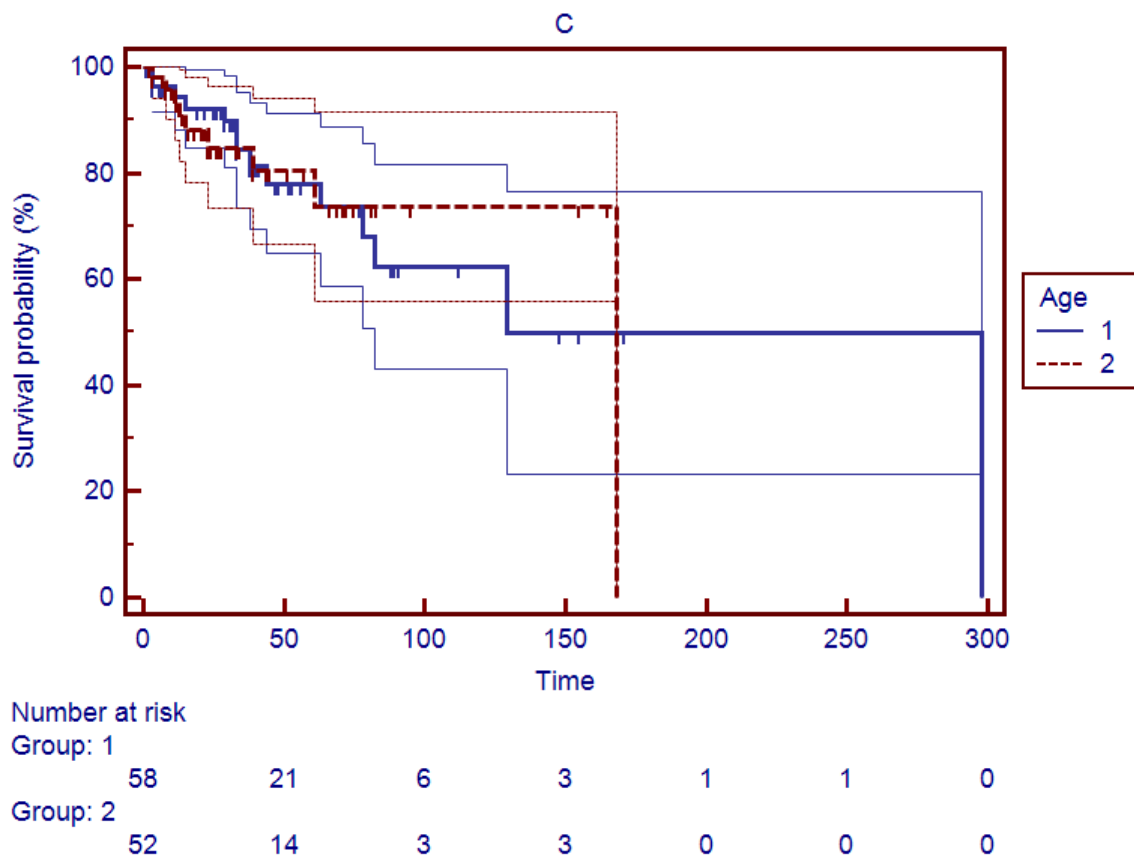
Tab. č. 5: Logrankův test: přežívání v závislosti na věku

	Comparison of survival curves (Logrank test)	
Endpoint: Observed n	14,0	9,0
Expected n	14,0	9,0
Chi-square	0,00003240	
DF	1	
Significance	P = 0,9955	

Hazard ratio

Hazard ratio	1,0024
95% CI	0,4338 to 2,3164

Graf č. 4: Přežívání v závislosti na věku



7.5 Doba do relapsu v závislosti na věku

Diskriminační hladina věku je 75 let.

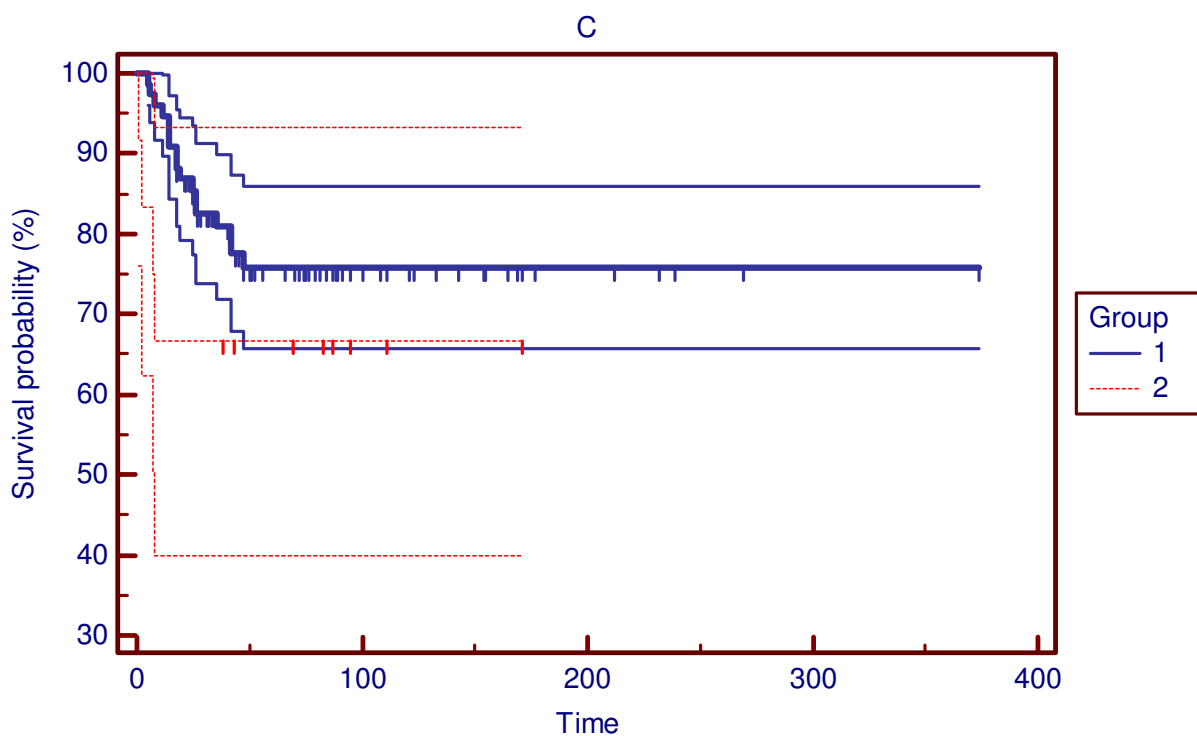
Tab. č. 6: Logrankův test: Doba do relapsů v závislosti na věku

Comparison of survival curves (Logrank test)		
Endpoint: Observed n	17.0	4.0
Expected n	18.6	2.4
Chi-square	1.2001	
DF	1	
Significance	P = 0.2733	

Hazard ratio

Hazard ratio	1.8163
95% CI	0.4745 to 6.9523

Graf č. 5: Doba do relapsu v závislosti na věku



Number at risk

Group: 1

76 17 5 1 0

Group: 2

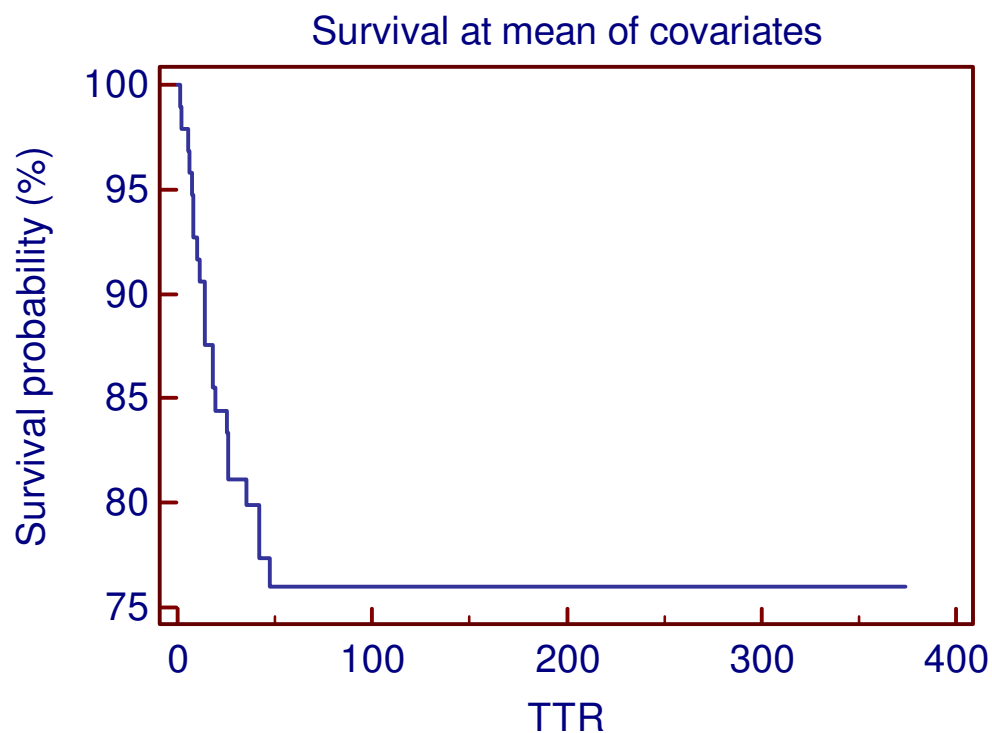
12 2 0 0 0

7.6 Věk versus doba do relapsu

Tab. č. 7: Koeficienty a standardní chyby, věk versus doba do relapsů

Null model -2 Log Likelihood		193,071				
Full model -2 Log Likelihood		193,071				
Chi-square		0,0000664				
DF		1				
Significance level		P = 0,9935				
Covariate	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)	
Age	0,00008866	0,01693	0,9958	1,0001	0,9676 to 1,0337	

Graf č. 6: Věk versus doba do relapsu

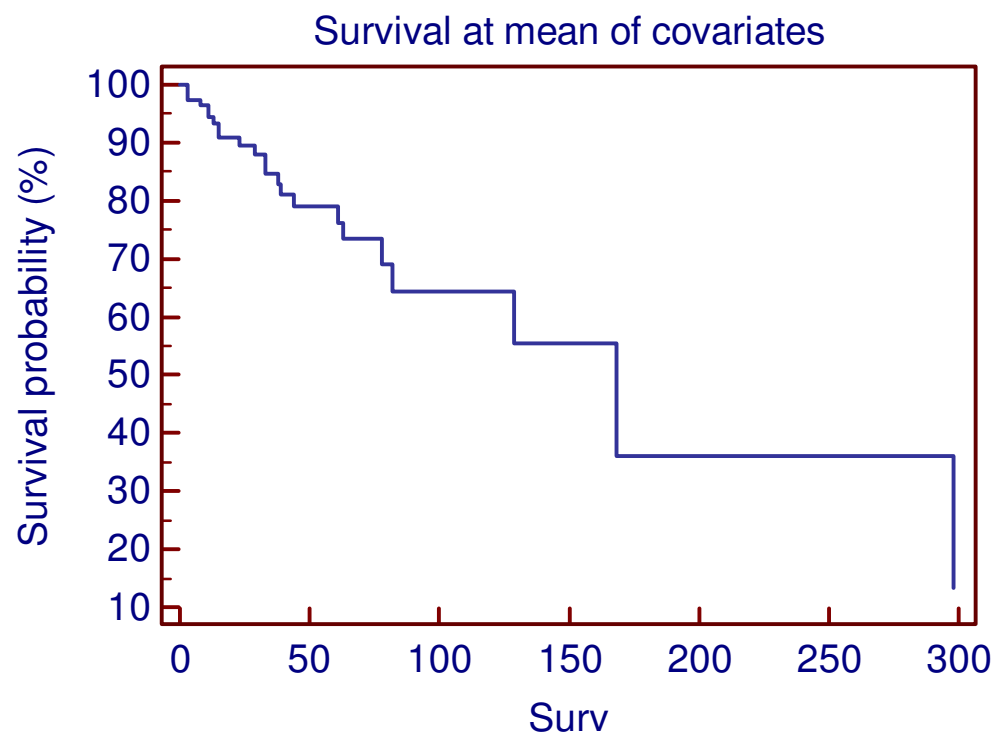


7.7 Věk jako kovariát přežití

Tab. č. 8: Koeficienty a standardní chyby, věk jako kovariát přežití

Null model -2 Log Likelihood		167,867			
Full model -2 Log Likelihood		164,910			
Chi-square		2,956			
DF		1			
Significance level		P = 0,0855			
Covariate	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Age	0,02838	0,01667	0,0888	1,0288	0,9959 to 1,0628

Graf č. 7: Věk jako kovariát přežití



7.8 Porovnání věku, dosažení kompletní regrese a indikace chemoterapie

1. věk versus dosažení kompletní regrese
2. věk versus indikace chemoterapie
3. indikace chemoterapie versus dosažení kompletní regrese

Tab. č. 9: Porovnání věku, dosažení kompletní regrese a indikace chemoterapie

Two-way analysis of variance

Dependent	Age
Sample size	103

Levene's test for equality of error variances

F	DF 1	DF 2	P
5.6227	3	99	0.001

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	P
Treat_effect	410.996	1	410.996	2.654	0.106
Chemo	2361.310	1	2361.310	15.250	<0.001
Treat_effect*Chemo	757.837	1	757.837	4.894	0.029
Residual	15328.866	99	154.837		

1. Treat_effect

Estimated Marginal Means

Treat_effect	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval
CR	92	59.9004	1.3524	57.2168 to 62.5839
persist	11	66.6250	3.8996	58.8873 to 74.3627

Pairwise comparisons

Factors	Mean Difference	Std. Error	P ^a	95% CI ^a
CR - persist	-6.7246	4.1275	0.1064	-14.9145 to 1.4652
persist - CR	6.7246	4.1275	0.1064	-1.4652 to 14.9145

^a Bonferroni corrected

2. Chemo

Estimated Marginal Means

Chemo	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval
0	37	71.3220	3.2940	64.7860 to 77.8579
1	66	55.2034	2.4872	50.2683 to 60.1385

Pairwise comparisons

Factors	Mean Difference	Std. Error	P ^a	95% CI ^a
0 - 1	16.1186	4.1275	0.0002	7.9287 to 24.3084
1 - 0	-16.1186	4.1275	0.0002	-24.3084 to -7.9287

^a Bonferroni corrected

3. Treat_effect*Chemo

Estimated Marginal Means

Treat_effect	Chemo	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval
CR	0	33	63.3939	2.1661	59.0959 to 67.6920
	1	59	56.4068	1.6200	53.1924 to 59.6212
persist	0	4	79.2500	6.2217	66.9048 to 91.5952
	1	7	54.0000	4.7031	44.6679 to 63.3321

7.9 Porovnání věku, toxicity a indikace chemoterapie

1. věk versus toxicita
2. věk versus indikace chemoterapie

Tab. č. 10: Porovnání věku, toxicity a indikace chemoterapie

Analysis of covariance

Dependent	Age
Sample size	103

Levene's test for equality of error variances

F	DF 1	DF 2	P
1,2952	4	98	0,277

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F	P
Chemo	1731,872	1	1731,872	10,633	0,002
Akutní_toxicita	463,600	4	115,900	0,712	0,586
Residual	15798,452	97	162,871		

Coefficient of determination R ²	0,1302
R ² -adjusted	0,08540

Estimated Marginal Means

Akutní_toxicita	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval
1	34	58,3662	2,2818	53,8374 to 62,8950
2	11	62,1413	3,8479	54,5042 to 69,7783
3	26	57,5192	2,5157	52,5263 to 62,5121
4	26	62,1034	2,5289	57,0843 to 67,1226
5	6	56,1342	5,3075	45,6002 to 66,6681

Pairwise comparisons

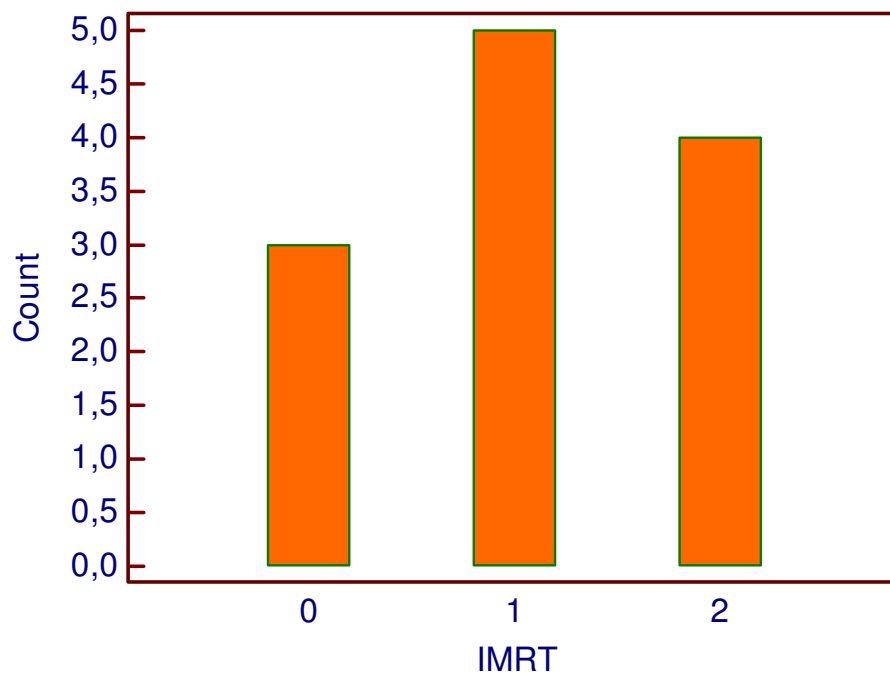
Factors	Mean Difference	Std. Error	P ^a	95% CI ^a
1 - 2	-3,7750	4,4718	1,0000	-16,6211 to 9,0710
- 3	0,8470	3,4442	1,0000	-9,0471 to 10,7411
- 4	-3,7372	3,4741	1,0000	-13,7170 to 6,2427
- 5	2,2321	5,8892	1,0000	-14,6857 to 19,1498
2 - 1	3,7750	4,4718	1,0000	-9,0710 to 16,6211
- 3	4,6220	4,5980	1,0000	-8,5864 to 17,8305
- 4	0,03785	4,6055	1,0000	-13,1923 to 13,2680
- 5	6,0071	6,5576	1,0000	-12,8305 to 24,8447
3 - 1	-0,8470	3,4442	1,0000	-10,7411 to 9,0471
- 2	-4,6220	4,5980	1,0000	-17,8305 to 8,5864
- 4	-4,5842	3,5412	1,0000	-14,7569 to 5,5885
- 5	1,3851	5,8297	1,0000	-15,3616 to 18,1317
4 - 1	3,7372	3,4741	1,0000	-6,2427 to 13,7170
- 2	-0,03785	4,6055	1,0000	-13,2680 to 13,1923
- 3	4,5842	3,5412	1,0000	-5,5885 to 14,7569
- 5	5,9693	5,8165	1,0000	-10,7397 to 22,6782
5 - 1	-2,2321	5,8892	1,0000	-19,1498 to 14,6857
- 2	-6,0071	6,5576	1,0000	-24,8447 to 12,8305
- 3	-1,3851	5,8297	1,0000	-18,1317 to 15,3616
- 4	-5,9693	5,8165	1,0000	-22,6782 to 10,7397

^a Bonferroni corrected

7.10 Srovnání akutních nežádoucích efektů 3D-CRT versus IMRT

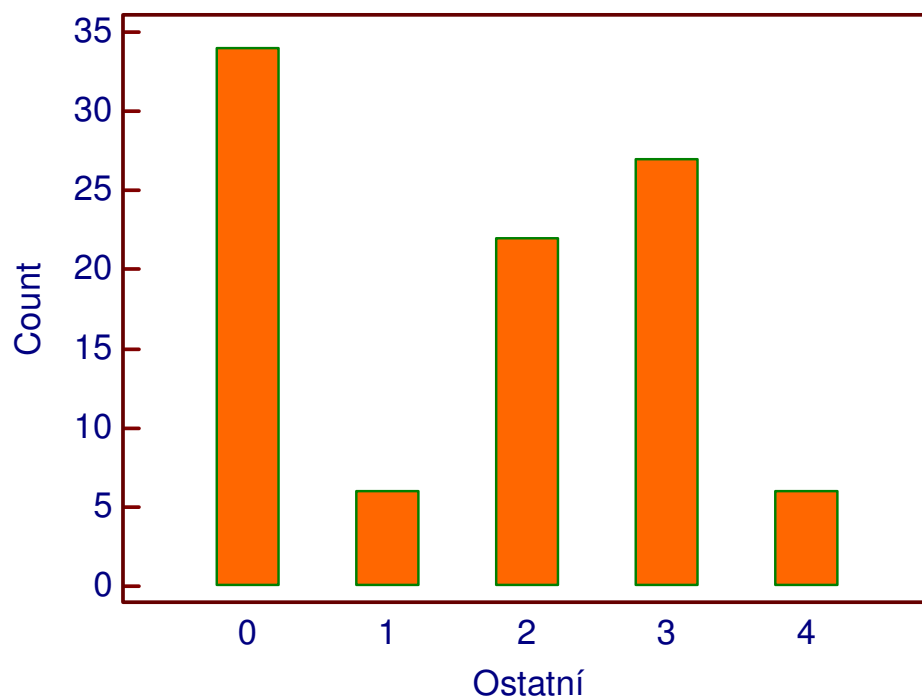
7.10.1 Frekvence akutních NÚ IMRT

Graf č. 8: Frekvence akutních NÚ IMRT



7.10.2 Frekvence akutních NÚ ostatní techniky

Graf č. 9: Frekvence akutních NÚ ostatní techniky



7.10.3 Porovnání výsledků akutní toxicity kontingenční tabulkou a Chi kvadrátovým testem:

Tab. č. 11: Porovnání stupňů akutní toxicity

	Rad	
Grade	IMRT	Ostatní
0	3	29
1	5	6
2	4	22
3	0	26
4	0	6

Tabulka č. 12: Výsledky porovnání stupňů akutní toxicity

Results

Chi-square	16,654
DF	4
Significance level	P = 0,0023
Contingency coefficient	0,376

8. Diskuse

Potvrdila se vysoká protinádorová účinnost této léčby - 81%. Výsledky jsou konformní s pracemi publikovanými v zahraničí. Ze 110 léčených pacientů se výsledky léčby nedaly hodnotit u 16. Ze zbylých 94 dosáhlo 76 pacientů kompletní regrese. Regrese jsou trvalé s malým výskytem relapsů. Pětileté přežívání je téměř 79%. Britská skupina (Cancer Research U.K.) sděluje méně příznivá data - pětileté přežívání u 50% pacientů. [10] Tato data jsou podkladem rozsáhlé studie fáze III, která ověřuje přínos další chemoterapie aplikované po úspěšné chemoradiaci.

Záchranná (salvage) terapie byla indikována u 10 pacientů. Medián přežívání pacientů je 14 let (168 měsíců) při průměrném věku v době diagnózy 59,44 let. Z hlediska průměrného věku obyvatelstva ČR jde o přežívání mírně zkrácené. Medián doby do relapsů nelze stanovit. To svědčí o nízkém riziku úmrtí v přímé souvislosti se základním onemocněním. Riziko úmrtí zvyšují jiné příčiny (komorbidity a pravděpodobně toxicita léčby). Medián follow up vychází 6,5 roků. Potvrdil se výrazně vyšší výskyt tohoto nádoru u žen (67%) než u mužů (33%).

Stejně jako u ostatních autorů jsou i v této práci problémy s toxicitou a s pravděpodobně nepojmenovanými a neznámými následky toxicity (akutní i pozdní). Proto se jí snažíme vyhnout. A to hlavně zavedením přesnějších a náročnějších ozařovacích technik (IMRT) a také tím, že u rizikových osob zmírníme léčbu a tím i nežádoucí efekty.

Ve srovnání nežádoucích efektů metod IMRT s metodami non-IMRT (převážně 3D-CRT) vyšel signifikantní rozdíl. Frekvence nežádoucích efektů IMRT se pohybovala do 2. stupně podle RTOG klasifikace, kdežto frekvence nežádoucích efektů non-IMRT se pohybovala až do stupně 4. podle RTOG klasifikace. Tímto jsme prokázali, že zavedení složitějších metod (IMRT) snižuje akutní toxicitu. Na srovnání pozdních nežádoucích efektů těchto metod a vyvození dalších závěrů nemáme dostatek času sledování.

Následuje otázka dostupnosti těchto metod a návratnosti investic do těchto metod v ohledu na snižující se náklady léčby nežádoucích efektů.

V práci bylo zjištěno, že věk pacienta ovlivňuje režim léčby tím, zda aplikujeme konkomitantní chemoterapii, či nikoliv. Z toho vyplývá, že starším pacientům indikujeme mírnější léčbu se stejnými výsledky.

U srovnání přežívání v závislosti na věku (diskriminační hranice 75 let) vyšel nesignifikantní rozdíl. To znamená, že délka přežívání není závislá na věku pacienta při stanovení diagnózy.

Stejně tak je nesignifikantní věk na dobu do relapsu a nemá vliv na pravděpodobnost dosažení kompletní regrese.

Závěr:

Vysoká toxicita standardní chemoradiace pro anální karcinom může být snížena, když se použije technologie ozařování IMRT. Nicméně u starších pacientů toxicita může být snížena i vyloučením chemoterapie a přesto se nezmění dobré výsledky léčby.

Seznam použité literatury a pramenů:

- [1] HYNKOVÁ, L; DOLEŽELOVÁ, H; ŠLAMPA, P. *Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno*. Brno : Klinika radiační onkologie, LF MU, 18 s.
- [2] ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. 1. vydání. Praha : Academia, 2006. 410 s.
- [3] ŠLAMPA, Pavel; PETERA, Jiří. *Radiační onkologie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2007. 456s.
- [4] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 2. doplněné a upravené vydání. Praha : Grada Publishing, 2002. 388 s.
- [5] PETRUŽELKA, Luboš; KONOPÁSEK, Bohuslav. *Klinická onkologie*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2003. 274 s.
- [6] SOBIN, L.H.; GOSPODAROWICZ, M.K.; WITTEKIND, Ch. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. 1. vydání. Wiley-Blackwell, 2009. 196 s.
- [7] ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 1. vydání. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2004. 216 s.
- [8] ÚZIS ČR. *SVOD* [online]. 2009 [cit. 2011-05-10]. C21 - ZN řiti a řitního kanálu, ženy. Dostupné z WWW:
<http://www.svod.cz/graph/?sessid=5m07aviditfi92fkh6rdng0ki2&typ=incmor&diag=C21&pohl=z&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2008&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=>>
- [9] ÚZIS, ČR. *SVOD* [online]. 2009 [cit. 2011-05-19]. C21 - ZN řiti a řitního kanálu, muži. Dostupné z WWW:
<http://www.svod.cz/graph/?sessid=5m07aviditfi92fkh6rdng0ki2&typ=incmor&diag=C21&pohl=m&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2008&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=>>

[10] JAMES, R.; MEADOWS, H.M. The second U.K. phase III anal cancer trial of chemoradiation and maintenance therapy (ACT II): Preliminary results on toxicity and outcome.

Seznam zkratek

Gy - gray, jednotka absorbované dávky záření

2D-CRT - 2D konformní radioterapie

3D-CRT - 3D konformní radioterapie

IMRT - intensity modulated radiation therapy

SIB - simultánní integrovaný boost

IGRT - image guided radiation therapy

ART - adaptivní radioterapie

DGRT - dose guided radiotherapy

TBI - total body irradiation

TSEI . total skin electron beam irradiation

EF - extended field

IF - involved field

IORT - intraoperační radioterapie

EPID - elektron portal paging device

5-FU - 5-fluorouracil

CHT - chemoterapie

RT - radioterapie

CH-RT - chemoradioterapie

CTV - klinický cílový objem

GTV - nádorový objem

PTV - plánovací cílový objem

NÚ - nežádoucí účinek

Seznam tabulek

<i>Tab. č. 1: Typy diagnózy rozděleny podle výskytu.....</i>	<i>30</i>
<i>Tab. č. 2: Výskyt jednotlivých stadií onemocnění.....</i>	<i>31</i>
<i>Tab. č. 3: Rozložení léčebného efektu.....</i>	<i>31</i>
<i>Tab. č. 4: Rozložení léčebného efektu 2.....</i>	<i>32</i>
<i>Tab. č. 5: Logrankův test: přežívání v závislosti na věku.....</i>	<i>34</i>
<i>Tab. č. 6: Logrankův test: Doba do relapsů v závislosti na věku.....</i>	<i>35</i>
<i>Tab. č. 7: Koeficienty a standardní chyby, věk versus doba do relapsů.....</i>	<i>36</i>
<i>Tab. č. 8: Koeficienty a standardní chyby, věk jako kovariát přežití.....</i>	<i>37</i>
<i>Tab. č. 9: Porovnání věku, dosažení kompletní regrese a indikace chemoterapie.....</i>	<i>38</i>
<i>Tab. č. 10: Porovnání věku, toxicity a indikace chemoterapie.....</i>	<i>39</i>
<i>Tab. č. 11: Porovnání stupňů akutní toxicity.....</i>	<i>41</i>
<i>Tab. č. 12: Výsledky porovnání stupňů akutní toxicity.....</i>	<i>41</i>

Seznam grafů

<i>Graf č. 1: Křivka přežívání.....</i>	<i>32</i>
<i>Graf č. 2: Follow up.....</i>	<i>33</i>
<i>Graf č. 3: Křivka doby do relapsu.....</i>	<i>33</i>
<i>Graf č. 4: Přežívání v závislosti na věku.....</i>	<i>34</i>
<i>Graf č. 5: Doba do relapsu v závislosti na věku.....</i>	<i>35</i>
<i>Graf č. 6: Věk versus doba do relapsu.....</i>	<i>36</i>
<i>Graf č. 7: Věk jako kovariát přežití.....</i>	<i>37</i>
<i>Graf č. 8: Frekvence akutních NÚ IMRT.....</i>	<i>40</i>
<i>Graf č. 9: Frekvence akutních NÚ ostatní techniky.....</i>	<i>40</i>

Seznam obrázků

<i>Obr. č. 1: IMRT.....</i>	<i>10</i>
<i>Obr. č. 2: Mnoholistový kolimátor.....</i>	<i>14</i>
<i>Obr. č. 3: Fixační pomůcky (vyrobené na míru pacientovi).....</i>	<i>16</i>
<i>Obr. č. 4: Ozařovací plán pro metodu 3D-CRT.....</i>	<i>17</i>
<i>Obr. č. 5: Ozařovací plán pro metodu IMRT.....</i>	<i>17</i>
<i>Obr. č. 6: Canalis analis po rozstřížení [4].....</i>	<i>19</i>